UNIVERSIDAD MARISTA DE MÉRIDIA - SIMPOSIO DE GENÉTICA

Arquitectura genómica del síndrome de WAGR: impacto de las deleciones de 11p13 en la heterogeneidad fenotípica

Paula Minakata Lavin · Luciana Jorge Gutiérrez · María Morales González · Gabriela A. Herrera Colorado

ANTECEDENTES

El síndrome de WAGR es un trastorno de genes contiguos originado por una deleción de novo en 11p13, que agrupa tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y alteraciones del desarrollo. Su prevalencia es de 1 en 500,000 a 1 en 1,000,000 nacidos, con un riesgo de tumor de Wilms de 45 % a 60 % y de falla renal del 38 % a 20 años.[1-4]

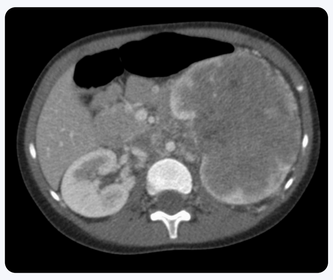




Figura 1 y 2. Tumor de Wilms
Tomografía computarizada abdominal que muestra masas renales compatibles con tumor de Wilms, una neoplasia frecuente en la infancia.[12]

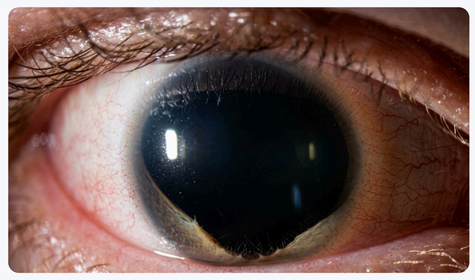


Figura 3. Aniridia
Imagen clínica del ojo que muestra aniridia, una ausencia parcial o completa del iris que puede asociarse con el síndrome WAGR.[13]

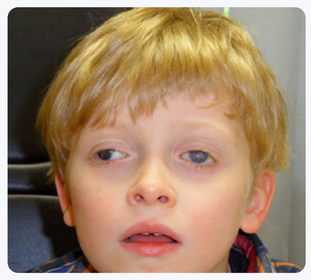


Figura 4. Niño con características fenotípicas sutiles asociadas al síndrome WAGR, como alteraciones faciales e hipotonía.[11]

- **Deleción variable.** Incluye al menos *PAX6* y *WT1* (separados por unas 700 kb) y mide de 1.0 a 26.5 Mb, con 18 a 62 genes; puede extenderse a 11p14.1, donde se localiza *BDNF*.[5-7]
- **Espectro, no tétrada.** Cada paciente pierde un conjunto distinto de genes, lo que llevó a redefinirlo como trastorno del espectro WAGR.[8]
- **Vacío de conocimiento.** Solo el 38 % de los pacientes de la cohorte más grande tiene la deleción bien delimitada y el papel de genes vecinos como *LMO2* sigue sin resolverse.[9,10]

OBJETIVO

Analizar la evidencia publicada sobre la relación entre el tamaño y el contenido génico de las deleciones de *11p13* y la heterogeneidad fenotípica del síndrome de WAGR, con énfasis en los genes *WT1, PAX6*, *BDNF* y *LMO2*.

METODOLOGÍA

Identificación

Registros identificados (n = 262)
- PubMed: 155
- SciELO: 7
- Google Académico: 100

→ Duplicados eliminados (n = 54)
- SciELO: 3
- Google Académico: 51

↓

Tamizaje

Registros tamizados
Por título y resumen (n = 208)

→ Excluidos en tamizaje (n = 129)
- No trata WAGR ni deleción 11p13: 68
- Variantes puntuales *PAX6*/*WT1*: 22
- Estudio animal o in vitro: 11
- Revisiones (marco teórico): 26
- Resumen de congreso o tesis: 2

↓

Elegibilidad

Evaluados para elegibilidad
(n = 79)

→ Excluidos, con motivo (n = 64)
- Un solo paciente o genotipo: 46
- Sin delimitar la deleción: 14
- Sin relación genotipo - fenotipo: 4

↓

Inclusión

Estudios incluidos en la síntesis
(n = 15)

↓

Principales

Estudios principales: uno o mas por objetivo (n = 5)

RESULTADOS

LA DELECIÓN NO ES UNA SOLA

Tamaño y contenido génico variables entre pacientes. Esquema cualitativo, sin escala.

mínima: solo *PAX6* y *WT1*
intermedia: incluye genes vecinos (LMO2)
extensa: alcanza BDNF

Rangos reportados: 1.0 a 26.5 Mb[2] y 4.9 a 23 Mb con 18 a 62 genes[3]. En esa serie todos los pacientes perdieron además *PRRG4*[3]. *PAX6* y *WT1* distan unas 700 kb[1].

38% De los casos tiene la deleción bien delimitada: 42 de 114[4]

La información genética sigue incompleta aun en la cohorte más grande.

Metodo	Detecta	Delimita
Cariotipo de alta resolución FISH	✓	✗
MLPA	✓	✗
FISH	✓	✗
Microarreglo cromosómico	✓	✓

EJE RENAL · WT1

Pérdida de un alelo de WT1: dos desenlaces renales distintos

- **Vía tumoral** → **Tumor de Wilms**: aparece al perderse también el alelo restante
- **Vía no tumoral** → **Glomeruloesclerosis focal y segmentaria**[6]: daño renal sin tumor · n = 3

¿*LMO2* MODIFICA EL RIESGO DE TUMOR DE WILMS?

Sí: se deleciona más en quienes lo desarrollan[7] — **n = 17**
No: no halló esa asociación[4] — **n = 42** (mejor delimitados)
Sin resolver: el papel de *LMO2* sigue en discusión

EJE BDNF · MÁS ALLÁ DE LA REGIÓN MÍNIMA

Queda fuera de la región mínima, en posición telomérica: solo se pierde cuando la deleción es extensa.

58 % con deleción de BDNF — 42 % con *BDNF* conservado
Serie de 33 pacientes con síndrome de WAGR[2].

Se trata de una asociación, no de una relación causal

Metabólico
- Obesidad de inicio infantil
- Hiperfagia
- *BDNF* sérico cerca de 50 % menor

Neurodesarrollo
- Más del 20 % con rasgos de autismo
- Deleción de *BDNF* y *SLC1A2* más frecuente en ese subgrupo

La reducción del *BDNF* sérico se presenta como dato puntual: la fuente no reporta valores absolutos ni dispersión.

DISCUSIÓN

La variabilidad fenotípica se explica en buena medida por los genes que abarca cada deleción. La asociación de *WT1* con el daño renal y de *BDNF* con la obesidad fue consistente entre los estudios y coincide con el modelo de dos golpes y con la haploinsuficiencia.[12]
El papel de los genes vecinos sigue en desacuerdo. Marakhonov et al., con 17 pacientes, reportaron que la deleción de *LMO2* es más frecuente en quienes desarrollan tumor de Wilms,[10] mientras que George et al., con 42 pacientes bien delimitados, no encontraron esa asociación.[9] La diferencia en el tamaño de muestra y en la delimitación de la deleción podría explicar la discrepancia, por lo que el papel de *LMO2* permanece sin resolver.

CONCLUSIÓN

El fenotipo del síndrome de WAGR depende de los genes que incluye cada deleción de 11p13. Delimitarla con microarreglo orienta la vigilancia dirigida y el asesoramiento genético.

WT1	*BDNF*	*LMO2*
Tumor de Wilms y enfermedad renal	Obesidad, hiperfagia y neurodesarrollo	Papel en el tumor de Wilms
evidencia firme	**evidencia firme**	**en discusión**

REFERENCIAS

1. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. Pediatrics. 2005;116(4):984-8.
2. Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal diagnosis of WAGR syndrome. Case Rep Obstet Gynecol. 2015;2015:928585.
3. Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor. Cancer. 2021;127(4):628-38.